

## 5-羟色胺与睡眠的研究进展

钟静瑜<sup>1</sup>△\*, 黄俊山<sup>2</sup>(审校)

(1. 福建医科大学协和临床医学院心内科, 福州 350000; 2. 福建省中医药研究院, 福州 350000)

中图分类号: R338.8

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2010)10-1471-03

**摘要:**5-羟色胺(5-HT)是脑内一种重要的神经递质。5-HT 转运体基因多态性影响了阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的发生。动物脑内 5-HT 水平的减少可引起失眠, 5-HT 也能够引起睡眠的发生而用于失眠的治疗。中缝核是脑内 5-HT 能神经元细胞体的主要集中部位, 它的头部和尾部分别影响了不同类型睡眠的发生。不同类型的 5-HT 受体, 对睡眠-觉醒周期具有不同的作用。夜班工人、动物冬眠等睡眠状态的研究表明, 睡眠与 5-HT 的基因多态性也呈相关性。

**关键词:**睡眠; 5-羟色胺; 神经递质

**Advances in Research of 5-Hydroxytryptamine and Sleep** ZHONG Jing-yu<sup>1</sup>, HUANG Jun-shan<sup>2</sup>.

(1. Department of Cardiology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350000, China; 2. Fujian Institute of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350000, China)

**Abstract:** 5-Hydroxytryptamine (5-HT) is an important cerebral neurotransmitter. 5-HT transporter (the serotonin transporter 5-HTT) gene polymorphism is involved in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Reduction in cerebral 5-HT in animals can cause insomnia. 5-HT can be also used for the treatment of insomnia. Cerebral 5-HT neuronal bodies are mainly located inside the raphe nuclei. Its head and tail affects the occurrence of different types of sleep, respectively. The different types of 5-HT receptor play different roles in sleep-wake cycle. Sleep studies of night shift workers and hibernating animals have shown that sleep and 5-HT gene polymorphism are associated.

**Key words:** Sleep; Serotonin; Neurotransmitter

致的抑郁症得到改善<sup>[2]</sup>。研究表明氟西汀、帕罗西汀和舍曲林等选择性 5-HT 再摄取抑制剂的治疗强迫症的有效率为 40% ~ 60%, 而安慰剂则不足 20%<sup>[3]</sup>。而且, 5-HT<sub>6</sub> 受体拮抗剂能改善阿尔茨海默病的认知功能缺陷, 并有可能起效于精神分裂症、焦虑症、肥胖症的学习记忆能力下降<sup>[4]</sup>。人类的正电子发射断层扫描研究显示, 激动海马突触后膜的 5-HT<sub>1A</sub> 受体能抑制清晰记忆功能<sup>[5]</sup>。

随着现代社会生活节律的加快, 各种有形和无形的生存压力逐渐增加, 越来越多的人出现了睡眠障碍, 尤其是失眠, 因此研究者们将关注投向了睡眠的研究, 以更有效地控制睡眠、缓解失眠。近年来, 研究表明睡眠与大脑内许多神经递质相关, 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 作为脑内一种重要的神经递质, 参与了睡眠的发生和维持。现就近年来国内外关于 5-HT 与睡眠关系的研究进展予以综述。

### 1 5-HT 的生理特点

5-HT 是一种吲哚衍生物, 分子式为 C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O, 广泛存在于哺乳动物组织中。色氨酸经色氨酸羟化酶催化首先生成 5-羟色氨酸, 再经 5-羟色氨酸脱羧酶催化成 5-HT, 之后经单胺氧化酶催化成 5-羟色醛以及 5-羟吲哚乙酸而随尿液排出体外。

5-HT 最早是从血清中发现的, 又名血清素, 其在大脑皮质及神经突触内水平很高, 是一种抑制性神经递质。在外周组织, 5-HT 是一种强血管收缩剂和平滑肌收缩刺激剂。它必须通过相应受体的介导才能产生作用, 其受体分型复杂, 根据目前分子生物学和药理学的研究结果显示, 人类 5-HT 受体至少存在 7 种类型, 这 7 种类型又可进一步分为若干亚型<sup>[1]</sup>。5-HT 通过激动不同的 5-HT 受体类型, 可具有不同的药理作用。5-HT 与抑郁症、焦虑症、强迫症和认知功能障碍的治疗密切相关。选择性 5-HT 再摄取抑制剂反复激动突触前膜上的 5-HT<sub>1A</sub> 受体, 导致 5-HT<sub>1A</sub> 受体脱敏, 突触前膜再摄取 5-HT 的能力下降, 突触间隙 5-HT 水平增加, 从而使由于脑内 5-HT 减少所

### 2 5-HT 与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的关系

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 是指于睡眠期反复发作的呼吸暂停和低通气, 呼吸暂停时出现持续的气流停止, 但膈肌与胸廓运动仍然存在, 伴有白天过度嗜睡等症状。这种睡眠的片段化和低氧血症可导致患者白天精力不充沛、头晕、定向不良、认知功能减退, 也会影响儿童患者的生长发育。研究表明<sup>[6,7]</sup>, OSAS 的发生与 5-HT 转运体基因多态性密切相关, 特别是男性患者。

### 3 5-HT 与睡眠的关系

**3.1 5-HT 及其代谢物与睡眠觉醒相关** 破坏猫的中缝核 5-HT 能神经元或者利用神经毒素选择性破坏 5-HT 能神经末梢, 都能够使脑内 5-HT 水平下降, 动物出现不同程度的失眠。在动物失眠期间, 静脉内或脑室内注射 5-羟色氨酸, 经过一定时间的潜伏期, 动物的睡眠能得到恢复。Fischer 等<sup>[8]</sup>将 5-羟色氨酸用于治疗 1 例严重失眠患者, 症状得到一定程度的改善。新型抗抑郁药坦度螺酮可明显缩短失眠动物的人睡时间, 但这种助眠作用可被色氨酸羟化酶阻断剂对氯苯丙氨酸所抑制<sup>[9]</sup>。给大鼠中缝背核微量注射对氯苯丙氨酸, 减少 5-HT 的合成, 能够使动物出现失眠症状, 这也是目前睡眠剥夺研究中常用的失眠模型<sup>[10]</sup>。以上研究结果都证明了 5-HT 能够引起睡眠的发生。根据睡眠过程中脑电图表现、眼球运动情况和肌肉张力的变化等, 将睡眠分为两种不同的时相, 即非快速眼球运动睡眠 (non-rapid

eye movement, NREM) 和快速眼球运动睡眠 (rapid eye movement, REM)。在整个睡眠过程中, NREM 睡眠和 REM 睡眠交替出现<sup>[11]</sup>。脑内 5-HT 能神经元的细胞体主要位于中缝核, Mansari 等<sup>[12]</sup> 发现分别破坏中缝核头部和尾部的 5-HT 能神经元, 结果是不同的, 前者引起 NREM 睡眠的减少, 后者引起 REM 睡眠的减少, 并进而认为中缝核头部的 5-HT 能神经元与 NREM 睡眠的产生和维持相关, 而其尾部的 5-HT 能神经元则触发了 REM 睡眠。McCarley 等<sup>[13]</sup> 发现, 猫的中缝背核区域的神经元细胞外 5-HT 的浓度在 REM 睡眠期则出现最低值, 在 NREM 睡眠期该水平有所上升, 而在觉醒期显示出较高的水平。这些结果与初始提出的 5-HT 诱发慢波睡眠的说法相矛盾。但是, 细胞外的 5-HT 并不能完全反映 5-HT 能神经元的兴奋性。因为释放入突触间隙的 5-HT 被重摄取进入轴突末梢后, 一部分在胞质内被单胺氧化酶降解为 5-羟吲哚乙酸后再释放, 一部分则被囊泡摄取备用。因此当胞内单胺氧化酶的活性增高时, 虽然 5-HT 能神经元兴奋性升高, 5-HT 释放却并不增加, 而 5-羟吲哚乙酸水平增高。所以, 目前许多研究者将 5-羟吲哚乙酸/5-HT (即 5-HT 转换率) 作为 5-HT 能神经元兴奋性的指标。Imeri 等<sup>[14]</sup> 发现, 觉醒期 5-HT 的转化率明显高于 NREM 睡眠和 REM 睡眠期。Asikainen 等<sup>[15]</sup> 在进一步研究后发现, 睡眠剥夺开始后不久, 5-HT 转换率迅速升高然后维持相对稳定; 进入恢复期睡眠后 5-HT 转换率又迅速下降到初始水平。这些说明了延长觉醒可增加 5-HT 转化率, 也揭示了觉醒状态的维持需要高水平的 5-HT 释放。

**3.2 5-HT 受体与睡眠觉醒相关** 目前研究发现, 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>6</sub> 和 5-HT<sub>7</sub> 受体与睡眠-觉醒的调节相关。动物实验表明, 低剂量的 5-HT<sub>1A</sub> 受体激动剂可以增加 NREM 睡眠, 而高剂量的 5-HT<sub>1A</sub> 受体激动剂则减少 NREM 睡眠和 REM 睡眠比例。这种因剂量改变引起的不同效果, 可能与 5-HT<sub>1A</sub> 受体亚型受体部位不同, 功能有差异, 对药物敏感性也不同有关。慢性睡眠剥夺后, 5-HT<sub>1A</sub> 受体对 5-HT<sub>1A</sub> 受体激动剂的敏感性下降, 进而使机体防御外界应激的能力下降<sup>[16]</sup>。5-HT<sub>2A/2C</sub> 受体拮抗剂则可以延长慢波睡眠和深慢波睡眠时间<sup>[17]</sup>。以往的报道, 较少涉及 5-HT<sub>6</sub> 受体与睡眠-觉醒的关系, 2008 年, Morairty 等<sup>[18]</sup> 发现 5-HT<sub>6</sub> 受体拮抗剂可以促进大鼠睡眠的发生, 给予高剂量的 5-HT<sub>6</sub> 受体拮抗剂 (10 mg/kg) 2 h 后, 大鼠即出现明显的清醒不足, 睡意增加, 但是 5-HT<sub>6</sub> 受体拮抗剂对于 REM 睡眠没有影响。将 5-HT<sub>7</sub> 基因剔除或使用 5-HT<sub>7</sub> 受体拮抗剂后, 大鼠的 REM 睡眠时间的减少, 5-HT<sub>7</sub> 这种作用可能是由

5-HT<sub>1A</sub> 受体介导的<sup>[19]</sup>。以上研究表明, 5-HT 能系统对睡眠-觉醒周期具有双重作用, 既可以促进觉醒的发生, 又是产生 NREM 睡眠的必备条件。Morrow 等<sup>[20]</sup> 发现, 分别于白天、夜晚向大鼠腹腔注射 5-羟色氨酸后, 夜晚注射组的大鼠 NREM 睡眠期明显延长, 但是白天注射组却没有观察到类似的变化, 从而说明了 5-HT 能系统地对睡眠-觉醒周期的作用于昼夜时差相关。郑乐颖等<sup>[21]</sup> 报道, 大鼠下丘脑、脑干的 5-HT、5-羟吲哚乙酸 (5-HT 的代谢物) 水平在经过 24、48、72 h 的睡眠剥夺后均明显升高, 而 72 h 剥夺组 5-HT 水平显著高于 24、48 h 剥夺组。5-HT 水平增高, 与睡眠剥夺后突触前膜 5-HT<sub>1A</sub> 受体敏感性下降, 对 5-HT 的再摄取减少有关。睡眠剥夺后, 5-HT 合成增加, 机体出现疲劳感和睡意, 但机体通过加快 5-HT 的转化, 减少其在脑内的积聚, 以期达到维持清醒的目的。大鼠在经过 24 h 睡眠剥夺后 5-HT 的转化率达到最高, 而随着睡眠剥夺时间的延长这种转化作用逐渐减弱, 5-HT 在下丘脑、脑干积累增多, 机体产生越来越严重的睡意和疲倦感。再深入研究后, 发现单胺氧化酶是 5-HT 转化成 5-羟吲哚乙酸的限速酶, 单胺氧化酶的活性在 24 h 睡眠剥夺后显著增高, 之后则随着睡眠剥夺时间的延长逐渐减弱<sup>[22]</sup>。

**3.3 5-HT 相关基因与睡眠觉醒的关系** Sookoian 等<sup>[23]</sup> 研究发现, 夜班工人同白班工人相比, 前者血小板中的 5-HT 和 5-羟吲哚乙酸水平明显较低, 而且前者 5-HT 转运体基因 (SLC6A4) 启动子区域, 等位基因有明显的改变。Garau 等<sup>[24]</sup> 对鸽子研究后发现, 老年组比青年组的睡眠时间明显较少, 在使用色氨酸后, 老年组的睡眠时间增加, 与青年组的差别不明显, 并且出现视交叉 (生物钟调节中心) 处的凋亡基因 c-fos 的表达水平下降。Naumenko 等<sup>[25]</sup> 将松鼠进行冬眠后发现, 冬眠前期和冬眠期松鼠大脑海马区的 5-HT<sub>1A</sub> 基因表达增加, 与机体低温相反的是, 5-HT<sub>1A</sub> 受体的 mRNA 水平在大多数脑区都处于相对高的状态。以上研究表明, 5-HT 在基因水平上也影响着机体的睡眠, 这方面的研究需要进一步地探索。总之, 5-HT 在一定程度上影响了睡眠的发生和维持, 它通过不同的受体类型, 对睡眠-觉醒周期产生不同的作用。5-HT 基因的多态性也与睡眠和 OSAS 相关。但是, 睡眠-觉醒周期并不是单单由 5-HT 来调控, 它是许多神经递质、内分泌激素、免疫因子、一氧化氮等共同作用的结果, 需要进一步深入研究。

参考文献

[1] 陶明, 施慎逊, 顾牛范. 5-羟色胺受体的研究现状[J]. 中华精神科杂志, 1998, 31(3): 184-186.  
 [2] 汪春运. 5-羟色胺能的临床效应[J]. 四川精神卫生, 2008, 21(4): 245-247.  
 [3] Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines man-

agement of anxiety disorders 6. obsessive-compulsive disorder[J]. Can J Psychiatry, 2006, 51 (8 Suppl 2): 9S-91S.

[4] Geldenhuys WJ, VanderSchyf CJ. Serotonin 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists for the treatment of Alzheimer's disease[J]. Curr Top Med Chem, 2008, 8 (12): 1035-1048.

[5] Yasuno F, Suhara T, Nakayama T, et al. Inhibitory effect of hippocampal 5-HT<sub>1A</sub> receptors on human explicit memory[J]. Am J Psych, 2003, 160 (4): 334-340.

[6] Yue W, Liu H, Zhang J, et al. Association study of serotonin transporter gene polymorphisms with obstructive sleep apnea syndrome in chinese han population[J]. Sleep, 2008, 31 (11): 1535-1541.

[7] Yilmaz M, Bayazit YA, Ciftci TU, et al. Association of serotonin transporter gene polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Laryngoscope, 2005, 115 (5): 832-836.

[8] Fischer PC, Mouret J, Jouvret M. Case of agrypnia (4 months without sleep) in Morvan's disease. Favorable action of 5-hydroxytryptophan[J]. Elect Clin Neuroph, 1974, 36 (1): 1-18.

[9] Utsu Y, Shinomiya K, Tokunaga S, et al. Effect of tandospirone on sleep latency in rats placed on a grid suspended over water[J]. J Pharmacol Sci, 2007, 105 (1): 112-116.

[10] 肖成荣, 马增春, 李海静, 等. PCPA 失眠大鼠模型的制作及其机制[J]. 毒理学杂志, 2007, 21 (4): 326.

[11] 赵忠新. 临床睡眠障碍学[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2003: 26-29.

[12] Mansari M, Sakai K, Jouvret M. Unitary characteristics of presumptive cholinergic tegmental neurons during the sleep-waking cycle of freely moving cats[J]. Exp Brain Res, 1989, 76 (3): 519-529.

[13] McCarley RW, Greene RW, Rainnie D, et al. Brainstem neuromodulation and REM sleep[J]. Semin Neuros, 1995, 7 (4): 341-354.

[14] Imeri L, Clavenna A, Mancina M, et al. Changes in the serotonergic system during the sleep-wake cycle: simultaneous polygraphic and voltammetric recordings in hypothalamus using a telemetry system[J]. Neuroscience, 1994, 58 (2): 353-358.

[15] Asikainen M, Toppila J, Alanko L, et al. Sleep deprivation increases brain serotonin turnover in the rat[J]. NeuroReport, 1997, 8 (11): 1577-1582.

[16] Novati A, Roman V, Cetin T, et al. Chronically restricted sleep leads to depression like changes in neurotransmitter receptor sensitivity and neuroendocrine stress reactivity in rats[J]. Sleep, 2008, 31 (11): 1579-1585.

[17] Landolt HP, Wehrle P. Antagonism of serotonergic 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptors: mutual improvement of sleep, cognition and mood? [J]. Eur J Neurosci, 2009, 29 (9): 1795-1809.

[18] Morairty SR, Hedley L, Flores J, et al. Selective 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonists promote sleep in rats[J]. Sleep, 2008, 31 (1): 34-44.

[19] Shelton J, Bonaventure P, Li X, et al. 5-HT<sub>7</sub> receptor deletion enhances REM sleep suppression induced by selective serotonin reuptake inhibitors, but not by direct stimulation of 5-HT<sub>1A</sub> receptor[J]. Neuropharmacology, 2009, 56 (2): 448-454.

[20] Morrow JD, Vikraman S, Imeri L, et al. Effects of serotonergic activation by 5-hydroxytryptophan on sleep and body temperature of C57BL/6J and interleukin-6-deficient mice are dose and time related[J]. Sleep, 2008, 31 (1): 21-33.

[21] 郑乐颖, 季红光, 王海明, 等. 睡眠剥夺对大鼠脑 5-羟色胺代谢及行为的影响[J]. 中国行为医学科学, 1998, 7 (4): 256-257.

[22] Thakkar M, Mallick BN. Effect of rapid eye movement sleep deprivation on rat brain monoamine oxidases[J]. Neurosci, 1993, 55 (3): 677-681.

[23] Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, et al. Serotonin and serotonin transporter gene variant in rotating shift workers[J]. Sleep, 2007, 30 (8): 1049-1053.

[24] Garau C, Aparicio S, Rial RV, et al. Age related changes in the activity-rest circadian rhythms and c-fos expression of ring doves with aging. Effects of tryptophan intake[J]. Exp Gerontol, 2006, 41 (4): 430-438.

[25] Naumenko VS, Tkachev SE, Kulikov AV, et al. The brain 5-HT<sub>1A</sub> receptor gene expression in hibernation[J]. Genes Brain Behav, 2008, 7 (3): 300-305.

收稿日期: 2009-11-15 修回日期: 2010-04-02

## 氧自由基在肠缺血/再灌注损伤中的作用机制

康义华<sup>△</sup>(综述), 陈嘉勇<sup>\*</sup>(审校)

(昆明医学院第二附属医院急诊科, 昆明 650031)

中图分类号: R656.7

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2010)10-1473-03

**摘要:** 肠缺血/再灌注时会引发大量氧自由基的产生, 而氧自由基在肠道中可引起肠道细胞的脂质过氧化、DNA 损伤、蛋白质变性、钙超载、信号转导异常、能量代谢障碍、线粒体损伤、细胞凋亡等一系列变化。氧自由基清除剂可缓解氧自由基对肠的损伤。通过对氧自由基在肠缺血/再灌注损伤中的作用机制的了解, 医师能够更充分地、对肠缺血疾病进行系统性的治疗, 提高疾病的治愈率以及患者的生活质量。

**关键词:** 肠; 缺血/再灌注损伤; 氧自由基; 自由基清除剂

**Oxygen Free Radicals Interaction Mechanisms in Ischemia-Reperfusion Injury** KANG Yi-hua, CHEN Jia-yong. (Emergency Department, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650031, China)

**Abstract:** Intestinal ischemia-reperfusion will cause large oxygen free radicals and oxygen free radicals in the intestinal cells can cause a series of changes such as lipid peroxidation, DNA damage, protein denaturation, calcium overload and signal transduction exceptional, energy metabolism disorders, mitochondrial damage, apoptosis and so on. Free radical scavenger can alleviate oxygen free radical damage to the intestine. Based on the understanding of the mechanism of action about oxygen free radicals mechanism in intestinal ischemia-reperfusion injury, physicians can cure ischemia of intestine diseases systematically to improve the healing rate of disease and quality of life of patients.

**Key words:** Intestine; Ischemia-reperfusion injury; Oxygen free radical; Free radical scavenger

肠缺血/再灌注 (ischemia-reperfusion, I/R) 损伤是外科常见的组织器官损伤, 其不仅可以引起肠道局部的组织损害, 还可由于肠道屏障功能障碍使细菌和毒素移位, 引起单核巨噬细胞系统发生系列反应, 释放大炎症性介质及细胞因子, 导致细胞坏死或

凋亡, 甚至引起多器官功能障碍综合征与多器官衰竭。缺血/再灌注损伤的机制复杂, 尚不十分清楚。大量证据表明, 氧自由基损伤是 I/R 早期损伤的重要机制<sup>[1,2]</sup>。

### 1 肠道氧自由基的产生

自由基系指外层轨道上有一个或一个以上未配对电子的分子、原子、离子或基团。人体的自由基, 主要有超氧阴离子自由基 (O<sub>2</sub><sup>-</sup>)、羟基自由基 (OH<sup>·</sup>)、烷氧自由基 (RO<sup>·</sup>) 和烷过氧自由基 (ROO<sup>·</sup>) 等。生物体内的能量, 主要

来自电子传递体系, 在电子传递过程中, 氧分子完全还原形成水, 同时释放能量。如果还原不完全则形成氧自由基。正常情况下, 98% 的氧还原为水, 1%~2% 的氧通过单价还原形成氧自由基, 如此少量的自由基对肠道基本没有影响。然而在肠缺血/再